

Über das Vorkommen und Verhalten von Fermenten
des Kohlehydratstoffwechsels im menschlichen Serum, in
den Blutzellen, im Liquor cerebrospinalis und in der Leber

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu
München



vorgelegt von

DIETER WEIGEL

aus Augsburg

1959



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Über das Vorkommen und Verhalten von Fermenten
des Kohlehydratstoffwechsels im menschlichen Serum, in
den Blutzellen, im Liquor cerebrospinalis und in der Leber

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt von

DIETER WEIGEL

aus Augsburg

1959

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. K. Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juni 1959

Herrn Professor Dr. W. Seitz
Direktor der Medizinischen Poliklinik der Universität München
danke ich für die Überlassung des Themas
sowie für die Korrektur der Arbeit.

EINLEITUNG

Die Voraussetzung und Grundlage jeglichen tierischen Lebens ist die biologische Oxydation. Erst die moderne Medizin brachte die Erkenntnis, daß die Verbrennungsabläufe im Organismus und alle übrigen Stoffwechselvorgänge abhängig sind von einer Anzahl von Fermenten, die somit unersetzliche Bestandteile des Körpers darstellen.

Die Forschungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß in den menschlichen Blut- und Gewebszellen und in den Körperflüssigkeiten nicht nur fett-, eiweiß- und stärke-spaltende Fermente, sondern auch die Encyme der Glykolyse und des Zitronensäurecyclus vorhanden sind. Es zeigte sich, daß die Aktivitäten dieser Encyme keineswegs konstant sind, sondern bei verschiedenen Krankheiten erhebliche Schwankungen aufweisen. Warburg und Christian (1) fanden bei Tumorratten eine starke Erhöhung der Aldolaseaktivität im Serum und wiesen erstmals auf die große theoretische und vielleicht auch klinische Bedeutung der Bestimmung glykolytischer Encyme hin.

Im folgenden sei ein kurzer Überblick über Vorkommen und Verhalten der Fermente des Kohlehydratstoffwechsels bei verschiedenen Krankheitsbildern gegeben.

I. Vorkommen und Verhalten von Encymen des KH-Stoffwechsels im menschlichen Serum

Seit längerer Zeit gehört die Bestimmung des Diastase bei Pankreatitis oder die der alkalischen oder sauren Phosphatase bei Erkrankungen des Knochensystems oder beim Prostata-Carcinom zu den diagnostisch äußerst wichtigen Serumreaktionen.

In der neueren Literatur finden sich Hinweise darauf, daß auch die Fermente der Glykolyse und des Zitronensäurecyclus bei einer Reihe von Erkrankungen spezifische Veränderungen ihrer Aktivitäten erfahren. Um den Wert solcher Befunde beurteilen zu können, ist es nötig auf das Verhalten der Fermente im gesunden und pathologischen Serum näher einzugehen.

1. Die Fermente im Serum Gesunder

Warburg und Christian (1) fanden im menschlichen Serum Triosephosphatdehydrase und Aldolase, Kubowitz und Ott (2) konnten Milchsäuredehydrase (MDH) nachweisen. Ebenso ist das Vorhandensein von Phosphohexoisomerase (3,4) und Äpfelsäurehydrase (AeDH) (5) bewiesen. Quantitative Bestimmungen wurden an der medizinischen Poliklinik München (6) nach dem Prinzip der optischen Tests Warburgs durchgeführt. Dabei wurden die Fermente MDH, Aldolase, AeDH und phosphatübertragendes Ferment I (Pue I) quantitativ bestimmt. Es zeigte sich, daß der Anteil von encymatisch aktivem Eiweiß am Gesamteiweiß des Serums ein äußerst geringer ist. So enthält das Serum beispielsweise nur etwa 0,1 gamma MDH-Protein/ccm. Der Gesamteiweißgehalt beträgt jedoch 70—80 mg Protein/ccm Serum. Das menschliche Serum besitzt also einen millionenfachen Überschuß an unspezifischem oder fermentativ inaktivem Eiweiß gegenüber den spezifischen Fermentproteinen. Andere Untersucher bestätigen das Vorkommen dieser Encyme und fügen diesen noch eine Reihe von anderen Fermenten wie Glycerinaldehydphosphatdehydrogenase, Enolase und Pyruvatkinase hinzu (7). Die Serumkonzentrationen dieser Fermente liegen etwa in derselben Größenordnung, die ca. 1/10 der Konzentrationen von MDH und AeDH beträgt.

Es wurde eine Methode entwickelt (8), die es erlaubt, eiweißspaltende Fermente im Elektrophoresebild dazustellen. Nach einem ähnlichen Prinzip lassen sich auch die Fermente des Kohlehydratstoffwechsels elektrophoretisch nachweisen (6). Dabei zeigte sich, daß normale Seren keine Änderung der Extinction des DPNH-vorbehandelten Streifens aufweisen, offenbar weil die Fermentkonzentrationen zu gering sind. Dagegen ist bei Leukämikern der Nachweis der Serum-MDH und -AeDH möglich. Es konnten drei nach unten gerichtete Zacken im Bereich der alpha-1-, alpha-2- und beta-Globulinfraction nachgewiesen werden, deren Höhe von der aufgetragenen Serummenge abhing (6). Es ist wahrscheinlich, daß dieser Befund durch eine Bindung der Fermente an die Serum-Eiweiß-Fractionen zustandekommt (6).

Auch unter physiologischen Bedingungen scheint der Encymgehalt des Serums nicht immer konstant zu sein. Englhardt und Ma. (6) beobachteten einen deutlichen Anstieg der Werte nach Zufuhr großer Kohlehydratgaben. Andere Autoren (9) beschreiben einen solchen nach Therapie mit ACTH.

2. Das Verhalten der Serumencyme bei verschiedenen Krankheitsprozessen

a) Blutkrankheiten

Bei den Erkrankungen des weißen Blutbildes (vgl. unten) sind die Fermentaktivitäten deutlich erhöht und zwar am stärksten bei der myeloischen Leukämie, etwas weniger stark bei den Lymphadenosen. Das Verhalten der Aldolase ist ähnlich, der Anstieg der Fermentwerte gegenüber der Norm ist jedoch bei ihr nicht so ausgeprägt wie bei MDH, auch AeDH und Pue I sind erhöht (6). Auch bei der perniziösen Anämie finden sich Fermentaktivitäten, die über der Norm liegen (5). Von Englhardt und Ma. (6) ist ein Fall von Perniciosa beschrieben, der mit dem MDH-Test diagnostiziert wurde und nach klinischer Behandlung mit Vitamin B 12 wieder normale MDH-Werte aufwies. Beim angeborenen und erworbenen hämolytischen Ikterus lassen sich in vielen Fällen deutliche Veränderungen des Fermentspiegels beobachten (11). Diese Befunde finden sich jedoch so unregelmäßig, daß sich bei diesem Krankheitsbild noch keine sicheren Aussagen über das Fermentverhalten machen lassen.

b) Herzinfarkt

Das Verhalten von MDH und Aldolase beim Herzinfarkt wurde von Hauss und Leppelmann (12) eingehend untersucht.

Es zeigte sich ein starker Anstieg der Serumkonzentrationen beider Fermente bis etwa zum dritten Tag nach dem Auftreten der Erkrankung (für MDH etwa das Sechsfache der Norm). Am zwanzigsten Tag war in den meisten Fällen der normale Serumspiegel wieder erreicht. Ein ähnliches Ergebnis brachte die Messung der Serumencyme nach Operationen (12). Die Änderung der Fermentwerte ist dabei völlig unabhängig von der Art der Operation. Die MDH-Aktivität steigt hierbei bis etwa zum fünften Tag auf das Doppelte an, um nach zwölf bis fünfundzwanzig Tagen wieder zur Norm zurückzukehren. Ähnlich verhält sich auch hier wieder die Aldolase: ihr Maximum ist am ersten Tag erreicht und beträgt das Dreifache der Norm (12).

c) Maligne Tumoren

Untersuchungen von Hill und Lever (13) ergaben bei etwa 90 % aller Patienten mit bösartigen Tumoren eine mäßig erhöhte Aktivität der MDH. Dem widersprechen die Ergebnisse anderer Autoren (14), die nur in 60% aller Fälle eine eindeutige Vermehrung dieses Ferments im Serum beobachteten. Englhardt und Ma. (6) kommen zu der Überzeugung, daß eine Veränderung des MDH-Spiegels sicher nur in einem Teil der untersuchten Fälle auftritt und keine Beziehung zur Malignität des Prozesses zeigt. Deshalb scheinen die Fermentuntersuchungen für die Diagnostik und Beurteilung maligner Geschwülste keine Bedeutung zu haben.

d) Schwere akute Erkrankungen

Erhöhte Fermentaktivitäten finden sich auch bei einer Reihe von schweren entzündlichen Erkrankungen und Prozessen, die mit weitgreifenden Schädigungen und Nekrosen von Organgewebe einhergehen. MDH und AeDH sind bei Lobaer- und Bronchopneumonien, bei Sepsis, Lungeninfarkt, Nephritis und Apoplexie in den meisten Fällen erhöht (6, 12). Jedoch ist auch hier das Ergebnis nicht ganz konstant. Die Veränderungen der Fermentaktivitäten sind in all diesen Fällen unabhängig von der Art des Erregers und vom betroffenen Organ. Es bestehen jedoch offenbar gewisse Zusammenhänge zwischen der Schwere des Krankheitsbildes und der Höhe des Fermentspiegels. So finden sich beispielsweise äußerst hohe Werte bei Hepatitiden, die bereits ins Praekoma oder Koma übergehen, ebenso bei akuter gelber Leberatrophie (6, 15). Bei akuter Hepatitis ist ein Ferment die Glutaminsäuredehydrase (GSDH), nachweisbar, das im normalen Serum wohl infolge seiner zu geringen Konzentration nicht aufzufinden ist. Andere Fermente, wie AeDH und Pue I, zeigen bei den genannten Erkrankungen keine nennenswerten Änderungen ihrer Serumkonzentrationen (6).

Versucht man, eine Erklärung für diese Schwankungen der Fermentaktivitäten im Serum zu finden, so liegt der Gedanke nahe, daß die Veränderungen durch ein Einströmen von aktivem Fermenteiweiß aus zerstörten Zellen verursacht sind. Gerade die Tatsache, daß besonders bei Erkrankungen, die mit schweren Nekrosen von Organgewebe einhergehen, insbesondere auch beim Herzinfarkt (6, 12), der Fermentspiegel sehr stark ansteigt, dürfte die Hypothese eines Uebertritts von Fermenteiweiß aus geschädigten Zellen stützen. Dagegen spricht jedoch der Befund, daß auch im gesunden Serum der Gehalt an MDH, Aldolase, Pue I und AeDH ziemlich konstant ist, so daß man mit Sicherheit annehmen kann, daß diese Fermente auch im Serum bestimmte Funktionen zu erfüllen haben und nicht nur, wie beispielsweise die Transaminasen, nur als Fragmente geschädigter Zellen aufzufassen sind (16). Injektionen von MDH beim Hund zeigten, daß der Körper unphysiologische Fermentmengen in kürzester Zeit (1 Stunde) abzubauen vermag (17).

Neben der Abgabe von Fermenten durch nekrotische Zellen muß man also noch andere Möglichkeiten als Ursache eines erhöhten Serumencymspiegels ins Auge fassen. Neben der Annahme einer Permeabilitätsänderung der Zellmembran oder derjenigen einer Verminderung der Ausscheidung von Fermenten durch die Niere könnte man auch die Hypothese einer vermehrten Fermentproduktion aufstellen (12). Englhardt und Ma. (siehe unten) konnten eine Steigerung des Fermentgehalts der Leberzelle bei verschiedenen Lebererkrankungen feststellen. Hier scheint also tatsächlich eine Änderung der Fermentproduktion vorzuliegen. Die Steigerung der Fermentaktivitäten im Serum bei verschiedenen Erkrankungen läßt sich wahrscheinlich durch keine der hier aufgestellten Hypothesen restlos klären, sondern es muß an ein Zusammenspiel der genannten Ursachen gedacht werden.

Von großer Wichtigkeit ist in diesem Zusammenhang die Frage nach der Herkunft der Serumencyme überhaupt. Der Anstieg der Aldolase bei der progressiven Muskeldystrophie (18) deutet darauf hin, daß der Muskel als Produktionsstätte dieses Ferments in Frage kommt, was auch die Untersuchungen von

Warburg und Christian (1) bestätigen. Bruns (19, 20, 21) beobachtete beim schweren, experimentellen Leberschaden ein Absinken der Aldolasewerte in der Leber. Auf die näheren Einzelheiten dieses Problems soll in einem anderen Abschnitt dieser Arbeit eingegangen werden. Es ist jedoch nicht unwahrscheinlich, daß die Leber auch unter physiologischen Bedingungen mindestens einen Teil der Serumaldolase produziert. Hof und Woller (22) konnten im Milzvenenblut gesunder Rinder einen besonders hohen Gehalt an MDH nachweisen. Damit käme die Milz und damit die zerfallenden Blutzellen als Lieferanten der Serum-MDH in Betracht.

Die auffälligen Veränderungen des Serumencymspiegels bei verschiedenen Erkrankungen lassen die Frage nach der diagnostischen und damit praktisch-klinischen Verwertbarkeit der Encymtests auftauchen. Es zeigt sich jedoch, daß die Veränderungen zwar äußerst deutlich, für keine der erwähnten Krankheiten aber spezifisch sind. Damit kommt den Fermentuntersuchungen kein diagnostischer Wert zu. Es ist lediglich auffällig, daß sich bei einzelnen pathologischen Prozessen die Fermentrelationen in einer Art verschieben, die vielleicht für die eine oder andere Krankheit doch spezifisch sein dürfte (6). Diese Frage kann erst durch weitere eingehende Untersuchungen geklärt werden.

II. Die Fermente der Glykolyse in den weißen und roten Blutzellen

Die Untersuchungen der Fermente des Kohlehydratstoffwechsels im menschlichen Serum haben gezeigt, daß bei verstärktem Blutzerfall, etwa bei Anämien, der Serumencymspiegel deutlich erhöht ist, so daß es möglich erscheint, daß ein Teil der Serumfermente beim Zerfall von Erythrocyten frei wird. Der auffallend hohe Encymgehalt des Milzvenenblutes stützt diese Hypothese. Flanagan (23) und Henning und Ma. (24) konnten nachweisen, daß auch beim pathologischen Zerfall von Leukocyten Fermente im Serum erscheinen, die unter physiologischen Bedingungen dort sicher nicht vorhanden sind, z. B. Peroxydase und Lysocym. Die Erhöhung der Fermentaktivitäten im Serum bei allen Formen von Leukämien deutet auf die Möglichkeit hin, daß neben den roten vielleicht auch die weißen Blutzellen als Quelle eines Teils der Serumfermente betrachtet werden können. Die Untersuchung des Fermentstoffwechsels der Blutzellen, insbesondere der Leukocyten erscheint deshalb in diesem Zusammenhang besonders wichtig.

Nach einem komplizierten Verfahren ist es möglich, die Erythrocyten zu isolieren und ihre Fermentaktivitäten zu bestimmen. Von Englhardt, Seitz und Ma. (25) wurden vor allem die weißen Blutzellen systematisch untersucht. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe seien hier kurz angeführt.

Die Autoren fanden in gesunden roten und weißen Blutzellen die Fermente MDH, Aldolase, GSDH und Pue I in meßbaren Konzentrationen. Es zeigte sich, daß die Erythrocyten einen weitaus geringeren Encymgehalt besitzen als die Zellen der myeloischen und lymphatischen Reihe, nämlich beispielsweise nur 1/32 der MDH-Menge, die in weißen Blutzellen zu finden ist. Bedeutsam erscheinen vor allem die Befunde bei Erkrankungen des weißen Blutbildes. Es konnte nachgewiesen werden, daß in leukämischen weißen Blutzellen die Fermente MDH, Aldolase und Pue I in sehr viel geringeren Konzentrationen auftreten als in gesunden, während für GSDH keine sicheren Ergebnisse vorliegen, da

dieses Ferment in Blutzellen und im Serum nur in Spuren vorhanden ist. Bei lymphatischen und Stammzellenleukämien liegen die Werte besonders niedrig; die Myelosen zeigen dagegen Aktivitäten, die nicht so stark von der Norm abweichen, obwohl gerade bei diesen Erkrankungen der Serumspiegel besonders stark erhöht ist (vgl. oben).

Es liegt nahe, gesetzmäßige Beziehungen zwischen peripherer Leukocytenzahl und Höhe der Fermentaktivitäten zu suchen. Englhardt und Ma. (25) konnten keine sicheren Relationen aufzeigen, es wird jedoch darauf hingewiesen, daß die Fermentwerte bei sehr unreifen Leukämien ganz besonders niedrig liegen, so daß in dieser Hinsicht eine gewisse Gesetzmäßigkeit vermutet werden darf.

Auch die roten Blutzellen scheinen bei gewissen Erkrankungen in ihrem Fermentverhalten zu variieren. So sind z. B. bei chronischen Leberparenchymschäden die Fermentwerte von MDH um 43%, die von Phosphoglyceraldehyddehydroase um 64% erhöht (26). Dabei ist von Bedeutung, daß bei diesen Befunden das Erythrocyteneinzelvolumen nicht zugenommen hatte. Es handelt sich also um eine tatsächliche Zunahme der Fermentkonzentrationen im Erythrocyten. Da die isolierte rote Blutzelle sicher nicht zur Fermentproteinsynthese befähigt ist und die Steigerung der Fermentkonzentration kaum lediglich durch äußere Einflüsse im strömenden Blut bedingt sein dürfte, muß man annehmen, daß bei Leberparenchymschäden eine Störung der Erythropoese im Knochenmark vorliegt (26). Wenn es möglich wäre, diesen Befund durch weitere Untersuchungen zu bestätigen, so könnten die Fermentuntersuchungen an roten Blutzellen bei Leberparenchymschäden größere klinische Bedeutung, vielleicht sogar in diagnostischer Hinsicht, bekommen.

Es wurde schon erwähnt, daß es wahrscheinlich ist, daß unter physiologischen Bedingungen ein Teil der Serumenzyme den Blutzellen entstammt und vermutlich bei der physiologischen Blutmauserung über die Milz und die Milzvenen ins Blut gelangt. Es liegt die Frage nahe, ob auch die Leukocyten als Quelle der Serumfermente angesehen werden können. Die beschriebenen Untersuchungen der Fermentaktivitäten der Leukocyten vor allem bei Erkrankungen des weißen Blutbildes konnten zur Klärung dieser Frage beitragen. Bei diesen Fermenttests wurden von verschiedenen Untersuchern (25, 19, 20) zwei Hauptbefunde gewonnen:

1. Die Aktivitäten von MDH, Aldolase und Pue I sind bei allen Formen von Leukämien deutlich herabgesetzt.
2. Bei den meisten Leukämieformen ist der Serumspiegel erhöht.

Es erscheint möglich, daß bei Leukämien der Anstieg der Serumfermente wenigstens zum Teil durch ein Freiwerden von Encymeisweiß beim vermehrten Zerfall weißer Blutzellen zustandekommt. Man könnte auch an eine veränderte Membrandurchlässigkeit der atypischen Leukocyten denken, die ein vermehrtes Übertreten von Fermenten ins Serum ermöglichen würden. Dem widerspricht allerdings die Tatsache, daß bei Myelosen, bei denen der Serumfermentgehalt besonders hoch ist, die Encymwerte in der Zelle selbst relativ wenig absinken. Weiterhin konnten Englhardt und Ma. (25) beobachten, daß in einigen Fällen von Lymphadenosen trotz niedriger intracellulärer Fermentaktivitäten der Serumspiegel normal war. Es ist demnach in Betracht zu ziehen, daß das Ab-

sinken der Fermentwerte in den leukämischen weißen Blutzellen nicht allein durch Abgabe von Encymweiß ans Serum zustandekommt, sondern wenigstens zum Teil andere Ursachen haben muß.

Die Befunde verschiedener Autoren (27-31) stimmen darin überein, daß sich der KH-Stoffwechsel leukämischer Blutzellen von dem normaler Leukocyten unterscheidet. Beck und Valentine (32, 33) beobachteten eine starke Verminderung des Glukoseabbaus und der Milchsäurebildung bei Myelosen und ganz besonders bei der Lymphadenose. Dies scheint nicht durch einen Mangel an Fermenten bedingt zu sein, da auch ein Zusatz von reinen, kristallinen Encymen keine Steigerung der glykolytischen Vorgänge hervorruft (25). Demnach wäre es denkbar, daß sich die funktionelle Bedeutungslosigkeit leukämischer Blutzellen in einer Herabsetzung der Stoffwechselaktivität dieser Zellen und damit in einem Absinken ihrer Fermentwerte ausdrückt.

Dies bestätigen die Befunde von Keibl und Spitzzy (34), die feststellen konnten, daß sich der Leukocytenstoffwechsel mit der Zusammensetzung des Differentialblutbildes ändert, daß nämlich sehr unreife Zellen der myeloischen und lymphatischen Reihe eine viel niedrigere Stoffwechselaktivität besitzen als Zellen, die schon weitgehend ausgereift sind. Auch die Tatsache, daß keine Beziehungen zwischen peripherer Leukocytenzahl und Höhe der Fermentwerte, sondern solche zwischen dem Reifegrad der Zellen und den Fermentaktivitäten bestehen (25), bestätigen die Annahme, daß bei der Leukämie eine Produktion von Zellen vorliegt, die minderwertig sind und ihre Funktion nicht mehr vollständig erfüllen. Allerdings läßt sich der Anstieg der Fermente im Serum mit dieser Hypothese nicht hinreichend klären.

III. Das Verhalten der Fermente des KH-Stoffwechsels im Liquor cerebrospinalis unter normalen und pathologischen Bedingungen

Die Menge und Zusammensetzung der Liquor-Eiweißkörper und -zellen ist heute für die Diagnostik der Erkrankungen des Gehirns und des Rückenmarks von ausschlaggebender Bedeutung. Deshalb erscheint in diesem Zusammenhang die Frage besonders wichtig, ob ein Teil der Liquorproteine wie die des Serums encymatische Aktivität besitzt und ob diese bei pathologischen Zuständen Änderungen unterworfen ist.

Nach neueren Untersuchungen enthält auch der Liquor wie das Blutserum ein spezifisches Encympattern, das dem des Serums wohl ähnlich ist, sich aber doch in vielen Punkten von ihm unterscheidet. Neben Peptidasen (35), Lipasen (36, 37), Ribonucleasen (38, 39), Cholinesterasen (40, 41) und Lysocym (42) finden sich auch Fermente des KH-Stoffwechsels (43, 44). Andere Fermente, die im Serum nachweisbar sind, fehlen im Liquor, z. B. Amylasen (37). Zahlreiche Autoren weisen auf die starken Veränderungen des Liquorencymspiegels bei neurologischen Erkrankungen hin. So kommt es beispielsweise bei Meningitiden zu einem deutlichen Anstieg der Konzentration zahlreicher Fermente, wie Ribonucleasen (38), Lipasen (37), Phosphatasen (45), Peptidasen (35) und der unspezifischen Cholinesterase (40, 41). Auch über die Fermente des KH-Stoffwechsels liegen Untersuchungen vor, deren Ergebnisse vielleicht einen kleinen Einblick in den Stoffwechsel des Liquors bei Gesunden und neurologisch Erkrankten geben können.

1. Die Fermente im Liquor Gesunder

Englhardt und Ma. (46) konnten im Liquor Gesunder die Fermente MDH, AeDH und Pue I in meßbaren Konzentrationen nachweisen. Andere Autoren beschreiben auch das Vorkommen von Phosphoriboisomerase, Phosphohexoisomerase (43) und Trioseisomerase (44). Weitere Fermente des KH-Stoffwechsels, wie GSDH, Bernsteinsäuredehydrase, Hexokinase und Pyruvatkinase scheinen im Liquor cerebrospinalis ebensowenig vorhanden zu sein wie im Serum. Auffallend ist, daß sich die Aldolase im Liquor nicht nachweisen läßt, auch dann nicht, wenn dieser durch Dialyse auf ein Mehrfaches seines Volumens angereichert wird (46). Die absolute Konzentration der Fermente im Liquor liegt niedriger als im Serum. Berechnet man die Fermentaktivitäten jedoch auf den Gesamteiweißgehalt beider Körperflüssigkeiten, so ergibt sich der interessante Befund, daß die relative Fermentkonzentration im Liquor etwa fünfunddreißigmal höher liegt als im Serum (43, 44, 46).

Ähnlich wie die Serumenzyme lassen sich auch die des Liquors elektrophoretisch darstellen (46). Die Abnahme der DPNH-Extinction liegt auch hier an der Stelle der alpha-1-, alpha-2- und beta-Globulinfraktion. Daraus läßt sich schließen, daß die Liquorfermente MDH und AeDH bezüglich ihrer Wanderungsgeschwindigkeit in den Eiweißfraktionen den Serumenzymen gleichen.

2. Das Verhalten der Liquorfermente bei neurologischen Erkrankungen

Umfassende Untersuchungen des Liquorfermentverhaltens, insbesondere der Liquor-MDH wurden an einem großen Patientenmaterial an der Medizinischen Poliklinik München (46) durchgeführt. Es ergab sich das überraschende Resultat, daß viele Hirn- und Rückenmarkserkrankungen vor allem chronischer Art, die mit schweren klinischen Erscheinungen und Organbefunden einhergehen, wie z. B. Traumen, hirnatrophi sche Prozesse, degenerative Bandscheibenschäden, Lues cerebri, Morbus Pick und multiple Sklerose, normale Liquor-MDH-Werte zeigen. Andere Verfasser (47) fanden bei multipler Sklerose eine mäßige und beim apoplektischen Insult eine signifikante Steigerung der MDH-Aktivität. Eindeutige Befunde konnten bei Meningitis gewonnen werden. Die Werte von MDH sind bei den meisten Formen dieser Erkrankung erhöht, am deutlichsten bei den bakteriellen Formen. Weniger stark erhöht sind die Aktivitäten bei Virus- und Tbc-Meningitiden (46). Um ein objektives Bild vom Verhalten der MDH bei diesen Erkrankungen zu erhalten, bezog man (46) den Fermentgehalt auf den Eiweißgehalt des Liquors. Hier ergibt sich ein völlig anderes Bild. Da nämlich bei allen Meningitiden, insbesondere bei den bakteriellen und tuberkulösen Formen, der Liquor-Eiweißgehalt oft auf ein Vielfaches seines Wertes erhöht ist, die Fermentaktivitäten sich aber höchstens verdoppeln bis verdreifachen, ist der tatsächliche Fermentgehalt, bezogen auf mg% Eiweiß, bei allen Meningitiden mit hohem Eiweißgehalt erniedrigt. Anders ist dies bei der Virusmeningitis, wo die Eiweißwerte niedrig sind, so daß die MDH-Aktivität etwa der Norm entspricht. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Fermentgehalt des Liquors mit dem Eiweißgehalt nicht parallel läuft, sondern bei den meisten Meningitisformen hinter diesem in seinem Anstieg zurückbleibt. Eine Proportionalität zur Zellzahl des Liquors ist ebenfalls nicht nachweisbar (46).

Dagegen besteht offenbar bei Meningitis ein Verhältnis zur Schwere des klinischen Krankheitsbildes.

Englhardt u. Ma. (46) beobachteten nämlich, daß gleichzeitig mit der klinischen Besserung eine Normalisierung des Liquor-MDH-Spiegels eintrat.

Ein Vergleich der Serum- und Liquorwerte brachte kein deutliches Ergebnis. Es scheint, daß zwischen beiden Körperflüssigkeiten keine Proportionalität hinsichtlich der Höhe ihres Fermentspiegels besteht, jedoch konnte beobachtet werden (46), daß bei hohen Liquorwerten in allen Fällen auch die Serumwerte erhöht waren.

Seit langer Zeit spielen die Untersuchungen des Liquors und seiner Bestandteile eine äußerst wichtige Rolle bei der Diagnostik der Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks. Die Tatsache, daß auch der Liquor ein spezifisches Encympattern besitzt, läßt die Frage besonders wichtig erscheinen, ob aus dem Verhalten der Liquorfermente bei verschiedenen pathologischen Prozessen des Zentralnervensystems und seiner Häute diagnostische Schlüsse auf Art, Lokalisation und Prognose der Erkrankungen gezogen werden können. Die Tatsache, daß deutliche Änderungen der Fermentwerte nach den Untersuchungen von Englhardt u. Ma. (46) nur bei Meningitiden, nach denen von Green (47) auch bei Apoplexie und multipler Sklerose auftreten, also bei Erkrankungen, die vielleicht mit Ausnahme der multiplen Sklerose mit herkömmlichen Methoden und aus ihren klinischen Erscheinungen ohnehin diagnostizierbar sind, während alle anderen neurologischen Erkrankungen, wie z. B. epileptiforme Leiden, gefäßbedingte Hirnprozesse oder neurologische Systemerkrankungen ein normales Fermentbild zeigen, läßt den diagnostischen Wert der Befunde fraglich erscheinen. Dagegen besitzen sie im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen der Eiweißkörper des Liquors theoretische Bedeutung. Wissenschaftliche Arbeiten über die serologischen, elektrophoretischen und chemischen Eigenschaften dieser Eiweißkörper konnten zeigen, daß dieselben einer eigenen Regulation unterliegen und in ihrer Zusammensetzung und Konzentration in keinem bestimmten Verhältnis zu denen des Serums stehen. Der Beweis für diese Annahme ist das Auftreten von zwei liquorspezifischen Eiweißfraktionen, nämlich der von Bücher u. Ma. (48) entdeckten x- und tau-Fraktion, weiterhin deutliche qualitative Unterschiede gegenüber dem Elektrophoresebild des Serums, nämlich eine Anreicherung der beta-Globuline, sowie eine Verminderung der Albumine und der gamma-Globuline (49). Auch der Gehalt an den verschiedensten Aminosäuren zeigt in beiden Körperflüssigkeiten deutliche Unterschiede; so ist z. B. der Gehalt an Histidin, Leucin und Isoleucin bedeutend höher als im Serum (49, 50), ebenso bestehen Differenzen im Ionengehalt (51, 52).

Schon aus diesen Befunden wird klar, daß die Blut-Hirn-Schranke kein einfaches Filter etwa im Sinne einer semipermeablen Membran darstellt, sondern ein aktives Regulationsorgan mit eigenen Gesetzen ist (46, 53). Die oben beschriebenen Befunde der Liquorencymforschung können als Stütze dieser Theorie angesehen werden. Die Liquor-Fermente nehmen ja einen viel größeren Anteil am Gesamtprotein ein, als die des Serums; auch das Fehlen der Aldolase im Liquor, das von Bücher (44), Bruns (43) und von Englhardt u. Ma. (46) beschrieben wurde, ist in diesem Zusammenhang von besonderer Bedeutung.

Ein weiteres Problem ist die Frage nach der Herkunft der Liquorencyme bei Meningitis. Isotopenversuche haben gezeigt, daß Eiweiße die biologischen Membranen, auch die Blut-Hirn-Schranke, deren Permeabilität wohl infolge der entzündlichen Schädigung bei Meningitis erhöht ist (54-56), passieren können. Somit ist es wahrscheinlich, daß die großen Proteinmengen und damit auch die Fermente bei den entzündlichen Erkrankungen der Meningen dem Serum entstammen. Die obenerwähnte Tatsache, daß die MDH des Serums mit der des Liquors elektrophoretisch identisch ist, könnte als Stütze dieser Hypothese angesehen werden. Die Zellen des Liquors kommen als Quelle der vermehrten Enzyme wohl kaum in Betracht, da einem Anstieg der Zellzahl auf das hundert- bis tausendfache nur eine Vermehrung der Encymaktivitäten um das Doppelte oder höchstens Dreifache entspricht und bei einem Zerfall von Leukocyten im Liquorraum der Fermentspiegel desselben viel stärker ansteigen müßte. Für einen Übertritt von Encym-Eiweiß aus dem Serum bei Meningitis spricht auch die Parallelität der Reaktion beider Körperflüssigkeiten. Denn auch die Fermentaktivitäten des Serums sind bei Meningitis erhöht (46), ohne daß dabei eine Proportionalität feststellbar wäre.

Diese Befunde genügen jedoch nicht, um den biologischen Mechanismus der Blut-Hirn-Schranke auch nur einigermaßen zu klären. Sicher ist, daß sie bei all den beschriebenen Vorgängen eine bedeutende Rolle spielt. Sie ist ohne Zweifel als aktives Filtrationsorgan zu betrachten, dessen Schädigung bei den Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks und ihrer Häute zu einer Änderung der Liquorzusammensetzung führen muß.

IV. Das Verhalten der Fermente des KH-Stoffwechsels in der Leber

Die Ergebnisse der Serumencymtests bei verschiedenen Erkrankungen zeigten, daß der Serumfermentspiegel unter anderem bei Erkrankungen der Leber deutliche Veränderungen aufweist. Um dies zu erklären, erscheint es besonders wichtig, auf den Fermentstoffwechsel der Leberzelle selbst näher einzugehen.

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß histologisch nachweisbare Zerstörungen von Lebergewebe mit Änderungen des Encymhaushalts der Leberzelle einhergehen. So ließ sich bei der experimentellen Tetrachlorkohlenstoffvergiftung eine Verminderung der Aktivitäten der Cholinesterase (57), der Cholinoydase (58) und der Aldolase und Phosphohexoisomerase nachweisen (59). Auch der normale Ablauf des Citronensäurecyclus scheint gestört zu sein (60).

Die Untersuchung des menschlichen Lebergewebes stößt naturgemäß auf große Schwierigkeiten und blieb bisher dem Pathologen vorbehalten. In der neueren Literatur finden sich jedoch Hinweise auf die Möglichkeit, die Fermenttätigkeit der menschlichen Leber *intra vitam* zu untersuchen (61, 62). Voraussetzung dafür war die Entwicklung der optischen Testmethoden durch Warburg, die Fermentuntersuchungen an kleinsten Gewebsmengen ermöglichen, wie sie bei der Laparoskopie gewonnen werden. Umfassende Untersuchungen wurden an der Kalkschen Klinik (63-65) und an der Medizinischen Poliklinik München (61) vorgenommen. Wichtig für die Beurteilung der Ergebnisse ist jeweils eine genaue histologische Untersuchung der Gewebeproben, die einen Vergleich der Ergebnisse der Encymtests mit dem Grad und der Art der organischen Veränderungen zuläßt.

1. Die Fermente in der gesunden Leber

Im gesunden menschlichen Lebergewebe konnten bisher Aldolase, MDH, Cytochrom-c-Reduktase und GSDH (61) sowie Glycerophosphatdehydrogenase (GDH), Enolase und Pyruvatkinase (63, 64) nachgewiesen werden. Die Messung der Aktivitäten dieser Enzyme genügt jedoch nicht, um ein objektives Bild über das fermentative Verhalten der einzelnen Leberzelle zu erhalten. Die Berechnung der Fermentaktivitäten auf das Frischgewebe der Leber gibt zwar dessen wahren Enzymgehalt an, sagt aber nichts darüber aus, ob die Veränderungen der Fermentwerte bei verschiedenen Krankheitsbildern tatsächlich durch ein verändertes Enzymverhalten der einzelnen Zellen zustandekommen oder lediglich durch das Einwandern oder die Bildung encymatisch anders gearteter Zellen bedingt sind. Es wird deshalb versucht, die Fermentaktivitäten auf den Eiweiß- bzw. Stickstoffgehalt des Gewebes zu beziehen (61, 63), um so wenigstens einen Teil der Fehlerquellen auszuschließen.

2. Die Fermente im pathologisch veränderten Lebergewebe

Um eine Vergleichsmöglichkeit für die Veränderung der Fermentaktivitäten der Leberzelle bei pathologischen Leberprozessen mit den gleichzeitig fast regelmäßig auftretenden Verschiebungen des Serumencymspiegels zu geben (vgl. oben), sei in diesem Zusammenhang nochmals näher auf diesen eingegangen.

a) Akute Entzündungen

Bei der akut verlaufenden Hepatitis sind die Werte von Aldolase, GDH und GSDH deutlich erniedrigt (64), sowohl bezogen auf das Leberfeuchtgewicht, als auch auf das Leberprotein. MDH, Enolase und Pyruvatkinase sind dagegen unverändert. Im Serum findet sich jedoch eine Erhöhung aller Fermente mit Ausnahme der Pyruvatkinase.

b) Chronische Hepatitis

Bei chronisch entzündlichen Leberprozessen ist die MDH-Aktivität in den meisten Fällen erhöht. Auch die Aldolase-Werte liegen regelmäßig über der Norm, wenn auch nicht so deutlich wie die MDH-Werte. Das Verhalten von GSDH und Cytochrom-c-Reduktase zeigt gegenüber normalem Gewebe keine Veränderungen (61). Auch bei chronischen Lebererkrankungen findet sich eine deutliche, wenn auch wesentlich geringere Erhöhung der Aktivitäten aller gemessenen Fermente, mit Ausnahme der Pyruvatkinase (7), im Serum.

c) Lebercirrhose

Die Werte der MDH liegen bei Cirrhosen ebenfalls über der Norm, obwohl bei diesen Prozessen ein Verlust von stoffwechselaktivem Parenchym zugunsten von minderwertigerem Bindegewebe vorliegt (62). Der Befund ist jedoch nicht so ausgeprägt wie bei chronischer Hepatitis. Die Aktivitäten von Aldolase und GSDH sind dagegen erniedrigt (61, 65). Bei der Berechnung der Werte auf den Stickstoffgehalt des Gewebes ergeben sich ähnliche Befunde, die Unterschiede gegenüber der Norm sind jedoch nicht so ausgeprägt (61). Der Serumencymspiegel unterscheidet sich nicht von dem der chronischen Hepatitis.

Von besonderem Interesse ist die Frage nach dem Einfluß der klinischen Therapie auf das Fermentverhalten des Lebergewebes. In der Literatur finden sich nur Angaben über Einzelfälle, da die Fermentuntersuchungen noch zu neu sind, um sich hier schon auf ein größeres Zahlenmaterial stützen zu können. Befunde der Kalkschen Klinik (62) zeigen deutlich, daß die Aktivitäten von GSDH, die bei Lebercirrhose erniedrigt sind, im Verlauf der klinischen Therapie und nach Besserung des histologischen und klinischen Befundes wieder zur Norm ansteigen.

Erwähnung verdient hier ein Einzelbefund der Medizinischen Poliklinik München (61). Es wurden bei einem Patienten vor und nach erfolgreicher Therapie mit Leberextrakt Fermentuntersuchungen vorgenommen. Bei der ersten Punktion ergaben sich erhöhte MDH- und stark herabgesetzte Aldolasewerte. Im Verlauf der Behandlung und nach klinischer Besserung sank die Aktivität der MDH etwas über die Norm ab, die der Aldolase erreichte wieder den bei Gesunden gefundenen Mittelwert.

Diese Befunde sind so vielfältig, daß ihre Deutung ohne weiteres nicht möglich ist, vor allem deshalb, weil die Veränderungen der Enzymaktivitäten bei verschiedenen pathologischen Prozessen der Leber nicht einheitlich sind und ebenso wenig wie diejenigen des Serumencymspiegels irgendwelche Gesetzmäßigkeiten erkennen lassen. Vor allem ist es schwierig, einen tieferen Einblick in den Fermentstoffwechsel der Leberzelle selbst zu gewinnen. Das Einwandern und die Proliferation von Zellen, deren Verhalten im Stoffwechsel für die Leber nicht spezifisch ist, deren fermentative Eigenschaften sich also von denen der Leberzelle unterscheiden, wie Bindegewebszellen, Leukocyten und Lymphocyten, weiterhin die starke Wasseraufnahme der Leberzelle bei der trüben Schwellung, bilden außerordentlich große Fehlerquellen. Immerhin mag die Berechnung der Fermentaktivitäten auf den Stickstoffgehalt des Gewebes (61) ein einigermaßen objektives Bild ergeben.

Als auffallender und konstanter Befund zeigt sich bei akuten wie chronischen Erkrankungen der Leber ein deutlicher Anstieg der Fermente im Serum (7). Gleichzeitig weist bei der akuten Hepatitis die Leberzelle selbst einen Verlust an Aldolase, GSDH und GDH auf, während MDH und Enolase unverändert bleiben (64). Es liegt nahe, diese beiden Befunde in ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Wie schon erwähnt, kommt der hohe Serumencymspiegel bei schweren Organerkrankungen durch ein Freiwerden von Fermenteiweiß aus nekrotischen Zellen und einen Übertritt desselben ins Serum zustande. Bei der akuten Hepatitis finden sich jedoch noch keine ausgedehnten Nekrosen, die einen solchen Mechanismus wahrscheinlich machen würden. Es konnte aber nachgewiesen werden, daß auch leichte Zellschädigungen, wie sie z. B. experimentell durch Stauung einer Armvene im versorgten Gebiet hervorgerufen werden können, schon zum Austritt von Encymen aus den Zellen führen (66). Damit wäre für die akute Hepatitis der Abfall der Fermentaktivitäten in den Zellen und der gleichzeitige Anstieg derselben im Serum erklärlich, indem man einen Übertritt von Encym-Eiweiß aus den leicht geschädigten Leberzellen annimmt. Man könnte aber auch an eine echte Hemmung von Fermentaktivitäten durch das Freiwerden pathologischer Stoffwechselprodukte denken. Weiterhin wäre es möglich, daß die Schädigung des Lebergewebes nicht nur das Eiweiß der

Zellstruktur, sondern auch das Encym-Eiweiß betrifft (61) und daß diese Schädigung ihren Ausdruck in einer Verminderung der intracellulären Aktivität des Ferments findet.

Diese Theorien erklären aber nicht die Veränderungen der Encymtätigkeit bei chronischen Leberprozessen und Cirrhosen.

Bei chronischen Hepatitiden sind die Aktivitäten von MDH und Aldolase in der Zelle erhöht. Infolge der Energieminderung der geschädigten Zellen ist es fraglich, ob eine vermehrte Synthese von encymatisch aktivem Eiweiß die alleinige Ursache für diese Veränderung ist. Es könnte sich auch um eine Enthemmung und Freisetzung von Fermentvorstufen handeln (66).

Besonders interessant ist das Verhalten der Aldolase bei den verschiedenen Krankheitsgruppen. Bei akuter Hepatitis ist ihre Aktivität vermindert, in starkem Maße auch bei Cirrhosen, während sie bei der chronischen Hepatitis mäßig erhöhte Werte zeigt. Es scheint, wie oben erwähnt, beim Übergang von einer akuten in die chronische Hepatitis zunächst zu einer Enthemmung von Vorstufen des Ferments zu kommen. Wahrscheinlich ist bei der Cirrhose infolge eines Zusammenbruchs der Leberfunktion und des Leberstoffwechsels die Bildung oder Aktivierung dieser Vorstufen nicht mehr möglich. Ungeklärt bleibt jedoch die Frage, warum der Fermentgehalt des Serums in allen Fällen auch bei chronischen Lebererkrankungen erhöht ist und warum ein Teil der Fermente, wie Aldolase und GSDH, an den Schwankungen der Encymwerte in der Leber nicht teilnimmt. Erst im Zusammenhang mit weiteren Untersuchungen besonders der Phosphorylierungsvorgänge, des Substratumsatzes und der Feinstruktur des Lebergewebes ließe sich vielleicht eine befriedigende Erklärung des Fermentverhaltens der Leber finden.

Zuletzt sei noch die Frage der diagnostischen Verwertbarkeit der Encymtests in der Leber gestellt. Die beschriebenen Befunde zeigen, daß die Veränderungen der Fermentaktivitäten weder für Art und Stadium der Leberschädigungen charakteristisch sind, noch für die einzelnen Fermente ein einheitliches Bild geben. Der Serumbefund ist bei allen Erkrankungen der Leber ziemlich ähnlich, außerdem finden sich auch bei vielen Erkrankungen anderer Gewebe Erhöhungen der Serumwerte. Beim augenblicklichen Stand der Untersuchungen lassen sich also weder aus der Fermentuntersuchung der Leberzelle noch aus dem Verhalten der Serumenzyme Schlüsse für die Diagnostik der Lebererkrankungen ziehen.

DISKUSSION

Das gesunde Blutserum und auch der Liquor cerebrospinalis enthalten ein jeweils spezifisches Encympattern ähnlich wie es im Serum ein Eiweißpattern gibt. Es scheint, daß die Fermente dieser beiden Körperflüssigkeiten in ihnen bestimmte Funktionen zu erfüllen haben und nicht etwa nur als Teilprodukte untergegangener Zellen den Blutweg passieren. Es konnte nachgewiesen werden, daß unter physiologischen Bedingungen die weißen und roten Blutzellen (25) und die Parenchymzellen der Leber (61, 63-65) Encyme der Glycolyse und des Citronensäurecyclus in bestimmten Konzentrationen enthalten und sicher auch produzieren. Wahrscheinlich besteht die Möglichkeit, daß auch unter physiologischen Bedingungen Encyme aus diesen Zellen ins Serum übertreten, ohne daß die Zelle zerstört sein muß. Nach neueren Untersuchungen erscheint es nämlich möglich, daß eine Abgabe bzw. ein Austausch von Encymen auch bei intakten Zellen vorkommt. Warburg (67) konnte zeigen, daß Tumorzellen Fermente ins Serum abgeben und aus diesem aufnehmen. Es darf also angenommen werden, daß auch gesunde Gewebszellen einen Encymstoffwechsel besitzen, indem sie entweder Fermente produzieren und ans Serum oder andere Zellen abgeben oder aber solche aus dem Serum oder der Gewebsflüssigkeit aufnehmen. Ungelöst bleibt die Frage nach dem Mechanismus dieses Encymstoffwechsels und der Art seiner Regulation.

Ein weiteres großes Problem in der Fermentforschung ist die Frage nach der Ursache und dem Wesen der vielfachen Veränderungen der Fermentaktivitäten in den Zellen selbst und den daraus resultierenden pathologischen Encymbefunden in Serum und Liquor. In den obigen Ausführungen wurde versucht, an Hand der Untersuchungen der neueren Literatur Erklärungen für diese Veränderungen des Encymverhaltens zu finden, die jedoch an dieser Stelle noch einer Ergänzung bedürfen.

Es wurde mehrfach erwähnt, daß es beim gegenwärtigen Stand der Untersuchungen noch nicht möglich ist, eine Theorie anzugeben, die alle Befunde hinreichend zu klären vermag. Ebenso vielfältig wie das Krankheitsgeschehen und seine Ursachen dürften auch die Vorgänge im Fermentstoffwechsel sein. Deshalb ist es gegenwärtig nur möglich, einige Hypothesen aufzustellen, die für die Erklärung der einen oder anderen Veränderung im Encymverhalten jeweils zutreffend erscheinen mögen. Es liegt der Gedanke nahe, daß die beschriebenen Veränderungen vor allem des Serums aus einem Einstrom von Fermenteiweiß aus zerstörten Zellen herrühren. Das mag unter physiologischen Bedingungen beim Blutzerfall in der Milz (22) zutreffend sein. Besonders aber bei Herzinfarkt, operativen Eingriffen oder akuter gelber Leberatrophie ließe sich damit der gewaltige Anstieg vieler Fermentaktivitäten im Serum erklären, da diese Erkrankungen ja teilweise mit totalen Parenchymzerstörungen und damit sicher auch mit einem Verlust von Fermenteiweiß einhergehen. Dem widersprechen aber einige Befunde der Encymtests gerade der Leber, wo trotz eines Anstiegs des Serumfermentspiegels auch

einige Fermentaktivitäten in der Zelle (MDH) ansteigen. Ebenso lassen sich Fermentschwankungen im Serum zu Beginn von Infektionskrankheiten, wie sie von einigen Autoren beschrieben sind (12), keineswegs mit dieser Theorie klären. Die Fermente sind stets hochmolekulare Eiweißkörper, die die Zellmembran oder auch die Blut-Hirn-Schranke nicht ohne weiteres passieren können. Eine Schädigung der Zellmembran durch irgendwelche Noxen muß zu einer Erhöhung ihrer Durchlässigkeit führen. Es ist experimentell bewiesen, daß schon geringfügige Membranschäden infolge einer kurzdauernden Hypoxie zu solchen Veränderungen führen (66). Besonders für die Vermehrung der Eiweißkörper und der Fermente im Liquor cerebrospinalis bei entzündlichen Erkrankungen der Meningen ist eine Permeabilitätsänderung der Blut-Hirn-Schranke als Ursache anzunehmen. Vielleicht erfolgt auch unter physiologischen Bedingungen von der Zellmembran aus eine Regulation des Fermentspiegels im Serum und im Innern der Zelle selbst.

Die Fermente verschwinden aus dem Blut durch Abbau und Ausscheidung durch die Niere (12). Änderungen von Abbau und Ausscheidung würden Konzentrationschwankungen im Serum und damit Änderungen des Konzentrationsgefälles zwischen Serum und Blut- bzw. Gewebszellen bewirken, die dann ihrerseits zu einer Veränderung der Durchtrittsmenge von Encymen und damit auch zu einer veränderten Konzentration in der Zelle selbst führen müßten.

Weiterhin ist anzunehmen, daß auch für die Fermente des KH-Stoffwechsels aktivierende und hemmende Elemente eine bedeutende Rolle spielen müssen. Näheres über das Vorkommen solcher Stoffe und den Mechanismus ihrer Wirkung ist noch nicht bekannt.

Die bedeutendste und interessanteste Möglichkeit einer Erklärung der Fermentchwankungen in Blut, Liquor und Zellen ist die Hypothese einer vermehrten Produktion von Fermenten. Diese Theorie wird vor allem von Hauss und Leppelmann (68) vertreten. Die Verfasser konnten im Tierversuch nachweisen, daß es bei Quetschungen großer Extremitätenmuskeln zu einem deutlichen Anstieg der Fermentaktivitäten von MDH, Aldolase, GSDH und anderen Fermenten in der Leberzelle kommt. Die Verfasser vergleichen diese Ergebnisse mit den Befunden im menschlichen Serum nach Operationen und sonstigen Schädigungen und ziehen in Betracht, daß durch toxische Zerfallsprodukte beispielsweise des Muskels die Leber veranlaßt werden könnte, mehr Fermente zu produzieren.

Eine Entscheidung, auf welche der beschriebenen Arten die Schwankungen der Fermentaktivitäten zustandekommen, kann nicht getroffen werden. Es ist möglich, daß mehrere der genannten Faktoren intervenieren und daß nicht für alle Fermente die Genese dieselbe ist.

Hauss und Leppelmann (12, 68) betonen, daß es sich bei den beschriebenen Fermentveränderungen offensichtlich um eine unspezifische Reaktion des Organismus handelt, eine Reaktion, die von F. Hoff als „vegetative Gesamtschaltung“ bezeichnet wurde. Charakteristisch dafür ist, daß die Änderungen der Fermentaktivitäten im Serum und in den untersuchten Zellen nicht nur bei einer, sondern bei einer Reihe von Erkrankungen verschiedenster Art auftreten und daß vor allem der Serumbefund bei vielen dieser Erkrankungen sehr ähnlich ist. Damit fügt sich das Fermentverhalten in die Reihe der unspezifischen Symptome vor allem akuter Erkrankungen ein. Fieber, Leukocytose, Beschleunigung der BKS, Blutzucker- und Rest-N-Anstieg und viele andere unspezifische Symptome sind

dem Kliniker vertraut und für ihn ein Zeichen, daß sich die Reaktionslage des Organismus geändert hat und daß die intermediären Stoffwechselvorgänge neu eingestellt werden. Diese einheitliche humorale Symptomatologie hat Hauss als „akutes Syndrom“ bezeichnet und damit wie Hoff angedeutet, daß der Körper auf viele Reize verschiedenster Art mit bestimmten, unspezifischen Reaktionen, unter anderem mit Schwankungen der Fermentaktivitäten in Körperflüssigkeiten und Zellen reagiert. Unter diesem Gesichtspunkt müssen nun auch die diagnostischen Möglichkeiten der Ferment-Untersuchungen betrachtet werden.

Da es sich bei den Schwankungen der Fermentaktivitäten um eine unspezifische Reaktion im Rahmen einer allgemeinen Umstellung des Organismus handelt, lassen sich diagnostische Schlüsse nur im Rahmen der übrigen Symptomatologie dieser vegetativen Umstellung ziehen, das heißt, die Reaktionen sind weder spezifisch für eine Erkrankung, noch für einen Erreger, noch für ein Organ. Nur im Zusammenhang mit genaueren, klinischen Untersuchungen anderer Art können sie also zur Diagnostik herangezogen werden. Der Wert der beschriebenen Untersuchung liegt eher auf theoretischem Gebiet, da sie im Zusammenhang mit künftigen weiteren Ergebnissen auf diesem Gebiet vielleicht einmal zur endgültigen und genauen Analyse des Stoffwechsels der Zelle selbst und seiner Veränderungen unter pathologischen Bedingungen beitragen können.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden Vorkommen und Verhalten verschiedener Encyme des KH-Stoffwechsels im Serum, in den Blutzellen, im Liquor und in der Leber unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen beschrieben.

1. Serum

Im menschlichen Serum sind folgende Fermente des KH-Stoffwechsels in meßbaren Konzentrationen enthalten: MDH, Aldolase, Pue I und AeDH, außerdem Enolase, Pyruvatkinase und Glycerinaldehydphosphatdehydrogenase.

Der Anteil dieser Fermente am Gesamtprotein des Serums ist äußerst gering. Sie sind möglicherweise an Serumglobuline gebunden und lassen sich z. T. elektrophoretisch darstellen. Die Encymwerte sind bei verschiedenen Krankheiten verändert, die Fermentrelationen verschieben sich. Das ist besonders bei Blutkrankheiten der Fall, sowie bei Prozessen, die mit einem starken Gewebszerfall einhergehen, z. B. beim Herzinfarkt. Die Messung der Fermentaktivitäten hat jedoch keine diagnostische Bedeutung, sondern läßt lediglich Schlüsse auf die Herkunft der Serumencyme zu. Unter physiologischen Bedingungen scheinen sie zum Teil beim Blutzerfall in der Milz freizuwerden.

Es ist wahrscheinlich, daß unter pathologischen Bedingungen die Vermehrung von Fermenten im Serum nicht allein durch eine Freisetzung von Fermentprotein aus zerfallenen Gewebszellen zustandekommt, sondern noch andere Ursachen haben muß.

2. Blutzellen

Die vier Fermente des menschlichen Serums sind auch in den Blutzellen nachweisbar. Dabei entfällt der Hauptteil der Encyme an die weißen Blutzellen, die beispielsweise etwa zweihundertdreißigmal mehr MDH enthalten als die roten.

Bei Leukämien verändert sich die Encymaktivität der Erythrocyten kaum, dagegen sind in den Leukocyten die Werte von MDH, AeDH und Pue I deutlich vermindert. Dieser Befund scheint nicht allein durch eine Abgabe von Encymweiß ans Serum bedingt zu sein, da in einigen Fällen von Lymphadenosen ein normaler Serumspiegel gefunden wurde. Es scheint nämlich die Produktion von encymatisch minderwertigeren Zellen eine Rolle zu spielen, da die Fermentwerte bei sehr unreifen Leukämien besonders niedrig liegen.

3. Liquor cerebrospinalis

Der Liquor enthält neben einer großen Reihe von Fermenten des Eiweiß- und Fettstoffwechsels dieselben Fermente wie Serum und Blutzellen. Es fällt jedoch auf, daß die Aldolase vollkommen fehlt. Die Darstellung dieser Encyme im elektrophoretischen Bild ist mit denselben Methoden möglich wie die der Serumencyme; sie erscheinen wie diese in der alpha-1, alpha-2- und beta-Globulin-Fraktion.

Bei fast allen neurologischen Erkrankungen sind die Werte von MDH auch bei schwersten Organerstörungen normal, nur bei Meningitiden, besonders bei bakteriellen Formen, sind sie deutlich erhöht. Dagegen sind die Aktivitäten von MDH bei allen Meningitiden erniedrigt, wenn man sie auf den Eiweißgehalt des Liquors bezieht; sie steigen also nicht proportional zum Eiweißgehalt an, ebenso wenig besteht ein bestimmtes Verhältnis zur Zellzahl.

Ein Vergleich der Liquor-Eiweißkörper und -Fermente mit denen des Serums zeigt deutliche Unterschiede in Zusammensetzung und Konzentration. Die Identität der Fermente des Liquors mit denen des Serums im elektrophoretischen Bild läßt zwar die Hypothese zu, daß die Liquoreiweißkörper und damit auch die Fermente dem Serum entstammen, die großen Unterschiede des Encym- und Eiweißgehaltes dieser beiden Körperflüssigkeiten, besonders das Fehlen der Aldolase im Liquor, machen es aber wahrscheinlich, daß die Blut-Liquor-Schranke kein einfaches Filter, sondern ein aktives Filtrationsorgan ist.

4. Leber

Im gesunden Lebergewebe finden sich folgende Fermente des KH-Stoffwechsels in meßbaren Konzentrationen: MDH, Aldolase, GSDH und Cytochrom-c-Reduktase, sowie GDH, Enolase und Pyruvatkinase. Die Aktivitäten dieser Fermente sind bei verschiedenen Lebererkrankungen deutlich verändert. Die Befunde sind jedoch so vielfältig, daß es gegenwärtig noch nicht möglich ist, eine Theorie zu finden, die alle Veränderungen hinreichend erklärt.

Neben einem einfachen Austritt von Encymweiß ins Serum könnte man an eine Hemmung von Fermentaktivitäten durch pathologische Stoffwechselprodukte, eine Zerstörung von Encymweiß oder das Einwandern und die Proliferation encymatisch minderwertiger Zellen denken. Diagnostische Bedeutung haben die Fermenttests nur im Zusammenhang mit anderen klinischen Untersuchungen. Die Fermentschwankungen sind nur eines von einer Reihe von Symptomen einer unspezifischen Reaktion des Organismus. Vielleicht vermögen die Fermentuntersuchungen im Zusammenhang mit weiteren Forschungsergebnissen einmal einen Einblick in den feineren Stoffwechsel der Zelle im gesunden und kranken Organismus zu geben.

QUELENNACHWEIS

1. Warburg O. und W. Christian Biochem. Z. 314, 399, 1943
2. Kubowitz F. und P. Ott Biochem. Z. 314, 394, 1943
3. Bruns F. und K. Hinsberg Biochem. Z. 325, 532, 1954
4. Bodanski O. J. of Biol. Chem. 202, 829, 1953
5. Hess B. und E. Gehm Kli. Wo. 33, 91, 1955
6. Englhardt-Gölkel A., R. Löbel, W. Seitz und I. Woller Kli. Wo 36, 462, 1958
7. Schmidt E., F. W. Schmidt und E. Wildhirt Kli. Wo. 36, 280, 1958
8. Scheiffarth F., G. Berg u. W. Frenger Kli. Wo. 5/6, 134, 1956
9. Hanson H. und M. Wenzel Kli. Wo. 1/2, 24, 1953
10. Negelein und Lührs Kli. Wo. 34, 148, 1956
11. Hennemann H. H. und D. Klaus Kli. Wo. 36, 516, 1958
12. Hauss und Leppelmann Kli. Wo. 35, 65, 1957
13. Hill B. R. und C. Lever Cancer Res. 14, 513, 1954
14. Agress C., H. J. Jacobs, H. F. Glassner, M. A. Lederer, Wm. G. Clark, F. Wroblewski, A. Karmen und J. S. La Due Circulation 11, 711—713, 1955
15. Siehe 7
16. Brown R. K. Kli. Wo. 36, 1, 1958
17. Wroblewski F. und J. S. La Due Science 123, 1122, 1956
18. Jacob W. und I. Neuhaus Kli. Wo. 37/38, 923, 1954
19. Bruns F. und W. Puls Kli. Wo. 27/28, 657, 1954
20. Bruns F. Biochem. Z. 325, 429, 1954
21. Bruns F. Biochem. Z. 326, 242, 1955
22. Hof J. und I. Woller Kli. Wo. 34, 98, 1956
23. Flanagan P. Blood 10, 487, 1955
24. Henning K. L., L. Demling und U. Hartlein Kli. Wo. 1949, 222
25. Englhardt-Gölkel A., W. Seitz, I. Woller und H. Ehrhart Kli. Wo. 36, 576, 1958
26. Bock H. E., O. Karges, G. W. Löhr und H. D. Waller Kli. Wo. 36, 56, 1958
27. Rin M. Acta Häm. Japan 2, 351, 1938
28. Peschel E. Kli. Wo. 9, 1061, 1930
29. Soffer L. J. und Wintrobe M. M. J. Clin. Invest. 11, 661, 1932
30. Kempner W. J. Clin. Invest. 18, 291, 1939
31. Victor J. und J. Potter Brit. J. Exp. Path. 19, 227, 1938
32. Beck W. S. und W. N. Valentine Cancer Research 12, 818, 1952
33. Beck W. S. und W. N. Valentine Cancer Research 12, 823, 1952
34. Keibl E. und K. H. Spitz Arch. Exper. Pharm. 213, 162, 1951
35. Stern K. u. a. Canad. Med. Ass. J. 63, 473, 1950
36. Palvi und G. G. Giordano Acta neurol. 4, 49, 1949

37. Landtmann B., O. Wasz-Höckert und I. Puranen
 38. Kovacs E.
 39. Kovacs E.
 40. Jefferson M.
 41. Wallemann und Huscak
 42. Cutinelli C. und G. Marotta
 43. Bruns F. H., W. Jacobs u. Weverinck
 44. Bauer H., K. H. Gabarde u. Th. Bücher
 45. Colling K. G. und R. J. Rossiter
 46. Englhardt-Gölkel A., E. Frick, A. Schrader und K. Stuhlfauth
 47. Green I. B., D. S. ODoHerty und F. M. Forster
 48. Bücher Th., W. Matzelt und D. Pette
 49. Esser H. und F. Heinzler
 50. Katzmeier F.
 51. Lasch F.
 52. Lasch F.
 53. Frick E.
 54. Smith H. V., L. M. Taylor und G. Hunter
 55. Taylor L. M., H. V. Smith und G. Hunter
 56. Andreoni G., G. Curatolo u. V. Velli
 57. Ellis S., W. Sanders u. O. Bodansky
 58. Lipp W.
 59. Bruns F. H. und W. Jacob
 60. Judah J. D. und G. S. Christie
 61. Englhardt-Gölkel A. und W. Seitz
 62. Kalk H.
 63. Schmidt E., F. W. Schmidt und E. Wildhirt
 64. Schmidt E., F. W. Schmidt und E. Wildhirt
 65. Schmidt E., F. W. Schmidt und E. Wildhirt
 66. Hess B. und R. Raftopulo
 67. Warburg O.
 68. Hauss und Leppelmann
- Ann. Paed. Fenn. 1, 272, 1955
Canad. J. Med. Sci. 31, 437, 1953
J. Pediatr. 46, 691, 1955
Clin. Sci. 13, 599, 1954
Orv. Hltl. Ung. 89, 497, 1948
Acta neurol. 2, 376, 1948
Clin. Chim. Acta 16, 3, 1956
Hamburger Neurologenkongreß 1952
Canad. J. Res. Sect. E. 27, 327, 1949
Kli. Wo. 36, 580, 1958
Excerpta Med., Neurol. and Psych. Section VIII, Congress Issue VI, Internat. Congr. of Neur. Brussels, July 21—28
Kli. Wo. 1952, 325
Schweizer Med. Wo.Sch. 1955, 178
Z. Klin. Med. 151, 101, 1953
Kli. Wo. 1953, 941
Acta neuroveg. 9, 240, 1954
Habilitationsschr. München 1956
Lancet 1954, I, 700
J. Neurol. 18, 237, 1955
Aggiorn. Pediatr. 6, 633, 1955
J. Pharm. 91, 255, 1947
Tg. Dtsch. Ges. f. Phys. Chemie, Mainz, August 1951
Kli. Wo. 1041, 1954
Proc. Roy. Soc. (London), Ser. B 142, 241, 1954
in Vorbereitung
Leitfaden der Laparoskopie
Thiemeverlag 1951
Kli. Wo. 36, 172, 1958
Kli. Wo. 36, 227, 1958
Kli. Wo. 36, 611, 1958
Dtsch. Arch. klin. Med. 204, 97, 1957
Zeitschr. f. Naturforschung 9a, 1952
Kli. Wo. 35, 71, 1957

Lebenslauf

Ich, Dieter Wilhelm Herbert Günther Weigel, wurde am 23. 4. 1935 in Augsburg als Sohn des Facharztes für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Dr. med. Paul Weigel und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Hennecke, geboren. Von 1941 bis 1945 besuchte ich die Volksschule. Ab 1945 war ich Schüler des Gymnasiums bei St. Anna in Augsburg, wo ich im Juni 1953 die Abiturientenprüfung ablegte. Im Wintersemester 1953 begann ich das Studium der Medizin in Erlangen und bestand dort nach dem Wintersemester 1956 das Pysikum. Das Sommersemester 1956 verbrachte ich in München und ging dann für das Wintersemester 1956/57 nach Innsbruck. Vom Sommersemester 1957 an bis einschließlich Wintersemester 1958/59 studierte ich in München. Das Staatsexamen legte ich in den Monaten März bis Mai 1959 in München ab.

In den Jahren 1957/58 fertigte ich meine Doktor-Dissertation an über das Thema:

Über das Vorkommen und Verhalten von Fermenten des Kohlehydratstoffwechsels im menschlichen Serum, in den Blutzellen, im Liquor cerebrospinalis und in der Leber.

